Beiträge zur Konstitution arzneilich verwendeter Purinderivate in gelöstem Zustande.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Dr. habil.
einer Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Dr. phil. Walter Paul
aus München

am 15. Januar 1938

Buchdruckerei Max Döres, Erlangen, Rückertstraße 1
1939

1939 №47

Dekan: Prof. Dr. J. Schwemmle
Referenten: Prof. Dr. R. Dietzel
Prof. Dr. R. Pummerer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für pharmazeutische und angewandte Chemie der Universität Erlangen, das unter Leitung von Herrn Prof. Dr. R. Dietzel steht, ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. R. Dietzel für das Wohlwollen und Interesse, das er der Arbeit stets entgegenbrachte, und für die Bereitstellung von Geldmitteln für Versuche und Apparaturen auch an dieser Stelle meinen Dank auszusprechen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533902_0068

Inhalt.

1. Allgemeines über chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung von Arzneimitteln.
2. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften von Theobromin und Coffein bzw. ihren Verbindungen mit Lösungspartnern im Lichte der bisherigen Forschungsergebnisse.
3. Kritische Betrachtung der bisher zur Untersuchung der Lösungszustände arzneilich verwendeter Purinderivate herangezogenen chemischen- und physikalisch-chemischen Untersuchungsmethoden.
4. Die Dialysenmethode und ihre Anwendung zur Aufklärung der Lösungszustände von Purinderivaten.
5. Auswertung der Untersuchungsergebnisse und neue Anschauungen über die Löslichkeitsbegünstigung arzneilich verwendeter Purinderivate durch Lösungspartner.

1. Allgemeines über chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung von Arzneimitteln.

Die Möglichkeit Arzneimittel synthetisch herzustellen hat das Streben zur Folge gehabt, Präparate mit gewünschten, im voraus berechneten pharmakologischen Eigenschaften zu erzeugen. Wenn unsere Kenntnisse über die Beziehungen zwischen pharmakologischer Wirkung und chemischer Konstitution auch noch recht lückenhaft sind, so konnten doch bereits beachtliche Teilerfolge erzielt werden. Besonders seit man einen genaueren Einblick in die Vorgänge der lebenden Zelle hat und weiß, daß die Lebensverrichtungen des Organismus bis zu einem gewissen Grade physikalisch-chemischer Natur sind, hat es nicht an Versuchen gefehlt, diese Vorgänge in bestimmter Richtung zu beeinflussen. Da wir gerade über die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Moleküle, insbesondere über ihre Löslichkeit in wässerigen und organischen Lösungsmitteln weitgehend unterrichtet sind, sind wir auch in der Lage, die Löslichkeitseigenschaften von Molekülen bekannter Konstitution in bestimmten Umfange voraus zu sagen. So ist die Wasserlöslichkeit organischer Verbindungen um so größer, je betonter der Wassertypus ist, d. h. je mehr Hydroxylgruppen, Äther- oder Carbonylsauerstoffatome die Verbindung enthält. Umgekehrt ist die Löslichkeit von organischen Sauerstoffverbindungen in Kohlenwasserstoffen um so ausgeprägter, je mehr und je größere Kohlenwasserstoffreste die Verbindung enthält. Solche von bestimmten organischen Verbindungen theoretisch verlangten Löslichkeitsverhältnisse lassen sich praktisch verwirklichen. Steht also die chemische Konstitution eines Stoffes in gewisser gesetzmäßiger Beziehung zu seiner Löslichkeit, so gilt die gleiche Beziehung auch zwischen Löslichkeit und Reaktionsfähigkeit, bei einem Arzneimittel auch zwischen Löslichkeit und pharmakologischer Wirkung. Wie eng die Reaktionsfähigkeit bzw. die pharmakologische Wirkung mit der Löslichkeit eines Arzneimittels verbunden ist, möge aus folgendem bekannten Beispiel hervorgehen.

Zur Gruppe der Hypnotica gehören Narcotica und Schlafmittel. Letztere unterscheiden sich von den Substanzen, die zur Narkose Verwendung finden, in den therapeutisch üblichen Gaben durch ihre weniger tiefe, jedoch länger anhaltende Wirkung. Auf Grund der Theorie von Meyer-Overton ist eine hypnotische Wirkung dann zu erwarten, wenn das Zellinhaltssystem der Nerven, enthaltend Eiweißstoffe, Lipoide, Lecithin, Cholesterin, Elektrolyte u. a., eine Gleichgewichtsstörung dadurch erfährt, daß chemische Verbindungen mit den Lipoiden in Fühlung treten. Ist also für das Zustandekommen der hypnotischen Wirkung eine Ansammlung der angewandten chemischen Verbindung in den Lipoiden der Nerven bzw. anderer Zellkolloide notwendig, so wird der Effekt des Hypnoticums um so größer sein, je rascher diese Ansammlung erfolgt. Die Schnelligkeit der Ansammlung ist jedoch von der Verwandschaft des Hypnoticums zu den Lipoiden bzw. Zellkolloiden einerseits und zu den übrigen Bestandteilen des Körpers, hauptsächlich Wasser, andererseits abhängig, da letzteres ja im Blut das resorbierbare Hypnoticum zu den Nervenzentren überträgt. Nun ist diese Verwandschaft chemischer Verbindungen zu Wasser oder zu den Lipoiden in ihrer Löslichkeit in Wasser bzw. Lipoiden begründet und, wie wir schon gesehen haben, von ihrer chemischen Konstitution abhängig. Die pharmakologische Wirkung eines Hypnoticums wird demnach seiner Löslichkeit in Lipoiden direkt, seiner Löslichkeit in Wasser umgekehrt proportional sein, wobei zu berücksichtigen ist, daß eine gewisse Wasserlöslichkeit zum Transport des Hypnoticums im Organismus stets notwendig ist. Dieses Verhältnis von Wasserlöslichkeit: Lipoidlöslichkeit bringt der sog. Teilungskoeffizient zum Ausdruck und Overton konnte nachweisen, daß zwischen der Größe der Teilungskoeffizienten und der Intensität der hypnotischen Wirkung gesetzmäßige Beziehungen bestehen. So besitzt Methylalkohol, dessen chemische Konstitution dem Wassertypus nahe steht, als Hypnoticum den kleinsten Teilungskoeffizienten (größte Wasserlöslichkeit) und damit eine sehr geringe narkotische Wirkung, während Chloroform, eine Verbindung vom Typus der Kohlenwasserstoffe, einen sehr großen Teilungskoeffizienten (größte Lipoidlöslichkeit) und damit eine sehr starke narkotische Wirkung hat. Dieses Beispiel zeigt deutlich, daß Löslichkeit und Reaktionsfähigkeit bzw. pharmakologische Wirkung eines Hypnoticums Hand in Hand gehen. Wie in diesem Falle lassen sich auch ganz allgemein bestimmte pharmakologische Effekte von Arzneimitteln mit bekannter chemischer Konstitution erzielen,

deren physikalisch-chemische Eigenschaften uns eine Voraussage zu machen gestatten.

Von besonderer Bedeutung für den manchmal ganz undurchsichtigen pharmakologischen Effekt gewisser Therapeutica erwies sich die von Werner begründete Lehre von den Komplexverbindungen, nach der viele Stoffe, die früher in sich abgesättigt erschienen, die Fähigkeit zur Bildung von Molekülverbindungen besitzen. Die neuen Anschauungen ließen infolge der möglichen Änderung physikalischer Eigenschaften von Stoffen bei der Komplexbildung ganz neuartige Möglichkeiten für die pharmakologischen Wirkungen der Arzneimittel erhoffen. Tatsächlich wurde schon oft eine Löslichkeitsänderung von Komponenten der Molekülverbindungen beobachtet, wenn diese in eine Verbindung höherer Ordnung eintraten, und aus der Tatsache, daß solche Komplexverbindungen in wässriger Lösung keinen oder nur teilweisen Zerfall in die Einzelbestandteile zeigen, geht die Möglichkeit für anders gerichtete pharmakologische Effekte klar hervor. Beispielsweise ist hier an das Sublimat zu denken, dessen bakterizide Eigenschaften durch Kochsalzzusatz verändert werden.

Die Wirkung von Arzneigemengen wurde erst verhältnismäßig spät erkannt. Dies hängt damit zusammen, daß man die Wirkung solcher Gemenge zunächst überschätzte, indem man die Gesamtwirkung für die Summe der Wirkungen jedes einzelnen Arzneistoffes des Gemenges hielt und dabei die möglichen wechselseitigen Hemmungen bzw. Veränderungen gerade im physikalisch-chemischen Verhalten übersah. Andererseits wurde die Möglichkeit einer über das Additionsergebnis hinausgehenden Wirkungssteigerung durch wechselseitige Beeinflussung der einzelnen Komponenten übersehen und damit die Wirkung solcher Arzneigemenge unterschätzt. Erst seit einiger Zeit konnten an kombinierten Arzneimitteln solche Steigerungen des Wirkungseffektes eines Gemenges pharmakodynamisch wirkender Arzneistoffe beobachtet werden, und heute wissen wir, daß auch an sich pharmakodynamisch indifferente Stoffe, die als Ballaststoffe in Arzneigemengen vorkommen (vor allem in galenischen Drogenzubereitungen) die pharmakologische Wirkung dynamisch wirksamer Körper beeinflussen können. Hier ist in erster Linie an eine Änderung der Resorbierbarkeit und Verteilung im tierischen und menschlichen Organismus durch Beeinflussung der Lipoidlöslichkeit zu denken, wodurch Stoffe, deren Resorption durch den Magen nicht möglich ist, an dieser Stelle bereits aufgenommen werden.

Dieser frühere Eintritt des Arzneimittels kann zu einer außerordentlichen Verstärkung der Wirkung führen. In diesem Zusammenhang sei auch an die Einwirkung von Alkohol, Saponinen, Cholesterin und auch Galle gedacht.

Neuerdings wurde versucht, Antagonismen und Synergismen organischer Arzneimittel im Sinne einer Komplexbildung zwischen beiden Synergismen oder Antagonismen zu deuten. Als Muster für ein solches organisches Arzneimittel wird vielfach das „Veramon" der Firma Schering-Kahlbaum angesehen. Im Hinblick auf die Frage nach der Konstitution arzneilich verwendeter Purinderivate in gelöstem Zustande soll es gleichzeitig als Beispiel dafür dienen, wie schwierig unter Umständen die Beweisführung für das Vorliegen einer echten Verbindung oder einer Mischung zweier für sich allein schon wirksamer Komponenten sein kann. Das Veramon besteht zu gleichen Teilen aus Diäthylmalonylharnstoff und Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon. Über seine Konstitution bestehen in der Literatur die mannigfaltigsten Widersprüche. Die beiden Komponenten besitzen nach den Untersuchungen E. Starkenstein's einen synergistisch gerichteten schmerzstillenden und einen antagonistisch gerichteten toxischen Effekt. Der toxische Effekt des Pyramidons (Dimethylamino-phenyldimethylpyrazolon) ist in seiner zentral erregenden Wirkung, derjenige des Veronals (Diäthylmalonylharnstoff) in der Lähmung des Atemzentrums begründet, wobei die Wirkung des Veronals noch insofern ungünstig ist, als es aus dem Organismus nur langsam ausgeschieden wird, und so bei aufeinanderfolgenden Einzelgaben eine Kumulationswirkung eintritt. Bei gleichzeitiger Verwendung beider Arzneimittel im Veramon ist also die schlafmachende Wirkung antagonistisch herabgesetzt, während die schmerzstillende Wirkung synergistisch sich nicht nur addiert, sondern sogar potenziert. Im Gegensatz zu der gleichzeitigen Resorption der Komponenten im Veramon durch den Organismus und der damit verbundenen raschen therapeutischen Wirkung, wird bei Anwendung eines Gemisches von Pyramidon und Veronal die therapeutische Wirkung infolge unterschiedlicher Resorption der Komponenten (Pyramidon wird schnell, Veronal nur langsam resorbiert) stark verzögert.

Die Vermutungen, daß die Möglichkeiten einer Komplexbildung zwischen Arzneimitteln bzw. zwischen Arzneimitteln und sog. Lösungspartnern für die Klärung gewisser physiologischer und pharmakologischer Vorgänge von prinzipieller Bedeutung sind, mehren sich. So kommt J. Schüller, auf dessen

Arbeiten noch näher eingegangen wird, zu der Ansicht, daß die Aufhebung der Coffeinstarre am Muskel durch Natriumbenzoat oder Natriumsalicylat auf eine sich außerhalb der Zelle abspielenden Reaktion zwischen Coffein und einer der beiden Komponenten beruht, die als Komplexbildung zu deuten ist. E. Starkenstein und E. Winternitz[1]) fanden, daß die Gesamttoxizität des Kaffees durch Milchzusatz verringert, die von reinem Coffein jedoch nicht herabgesetzt wird. Sie halten eine Verbindung des im Kaffee vorliegenden Coffein-Gerbstoffkomplexes mit den Eiweißkörpern der Milch in Gestalt schwer resorbierbarer Komplexe für möglich. Auch bei dem Purinderivat Theobromin liegen Angaben darüber vor, die für eine Komplexbildung unter gewissen Bedingungen sprechen. Nun bestehen jedoch in den Arbeiten der einzelnen Forscher derartige Widersprüche, daß in vorliegender Arbeit der Versuch gemacht wird, die Frage nach dem Lösungszustand arzneilich verwendeter Purinderivate auf Grund geeigneter experimenteller Unterlagen zu klären.

2. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften von Theobromin und Coffein bezw. ihren Verbindungen im Lichte der bisherigen Forschungsergebnisse.

Unter den Purinderivaten, die als Arzneimittel anzusprechen sind, nehmen Theobromin und Coffein eine hervorragende Stellung ein. Ihr klinischer und pharmakologischer Effekt beruht auf der starken diuretischen Wirkung, deren Ursache eine Erweiterung der Nierengefäße ist. Die Folgen dieser verstärkten Diurese bestehen in einer stärkeren Durchblutung der Organe, welche die peripheren Widerstände herabsetzt und die Herzarbeit erleichtert, so z. B. bei Herzmuskelinsuffizienz der Nephritiker und Arteriosklerotiker. Auch auf den Tonus der Bronchialmuskeln und auf die motorischen Zentren des Herzens und der Hirngefäße lassen sich die Einwirkungen beider Arzneimittel verfolgen. Durch Erweiterung der Koronargefäße des Herzens und der Hirngefäße sorgen sie für eine stärkere Durchblutung der Gefäße und die direkte Herabsetzung des Tonus an den intrakraniellen Gefäßen. Die klinische Verwendung der Purinderivate ist daher angezeigt bei Herzmuskelinsuffi-

1) E. Starkenstein und E. Winternitz, Schweiz. medizin. Wochenschrift **67,** 454 (1937).

zienz, Nephritis, Hydrops, peripheren Gefäßspasmen, Hypertonie, Asthma cardiale und bronchiale, Angina pectoris und anderen Gefäßkrankheiten. Da dem Theobromin im Gegensatz zu dem Coffein die zentralerregende Wirkung von Coffein fast vollkommen fehlt, wird es als Nierenmittel am häufigsten gebraucht.

Der arzneilichen Verwendung der beiden Purinderivate steht jedoch ihre geringe Löslichkeit entgegen, die bei Theobromin etwa 1:3200, bei Coffein 1:80 beträgt, daher im Organismus eine schwere Resorbierbarkeit und damit eine verringerte bzw. verzögerte Wirkung zur Folge hat. Um die Wasserlöslichkeit zu erhöhen, werden seit langer Zeit leicht lösliche Theobromin- und Coffeinverbindungen hergestellt, die als Lösungspartner Salze enthalten, die den Effekt der Purinderivate womöglich noch erhöhen. Im Laufe der Zeit wurde eine große Zahl von solchen leicht löslichen, schnell resorbierbaren Arzneimitteln entdeckt, die Coffein bzw. Theobromin im Verein mit anorganischen bzw. organischen Alkali- oder Erdalkalisalzen enthalten.

Am längsten bekannt ist das Theobrominnatrium-Natriumsalicylat, das unter der Bezeichnung Diuretin bereits 1880 auf Grund Schröder's Untersuchungen durch Gram in den Verkehr gebracht wurde. Heute ist das Diuretin in fast sämtlichen Arzneibüchern der Welt als wertvolles Diureticum zu finden. Die Anschauungen über die Wirkung dieses Arzneimittels gehen insofern auseinander, als einerseits das Natriumsalicylat in keiner Beziehung zur Wirkung stehen soll, andererseits der diuretische Effekt der Theobrominkomponente durch Natriumsalicylat noch unterstützt werden soll. Bemerkenswert ist immerhin, daß das Diuretin infolge seines Salicylsäuregehaltes von empfindlichen Personen wenig vertragen wird. Die Anzahl der nach gleichem Prinzip gebauten Theobromin- und Coffeinverbindungen ist sehr groß. Die wichtigsten seien hier genannt, um die Bedeutung dieser Arzneimittelklasse vor Augen zu führen.

Theobrominnatrium-	Natriumazetat	(Agurin)
„	-Natriumanisat	(Anisotheobromin)
„	-Natriumbenzoat	
„	-Natriumcitrat	(Urocitrol)
„	-Natriumformiat	(Theophorin)
„	-Natriumlactat	(Theolactin)
„	-Natriumsalicylat	(Diuretin)

Theobrominnatrium-Natriumsulfosalicylat (Theosalin)
„ -Natriumbromid
„ -Natriumchlorid
„ -Natriumjodid
Theobrominlithium (Theobromose)
„ -Lithiumbenzoat (Uropherin-Benzoat)
„ -Lithiumsalicylat (Uropherin)
Theobrominbarium-Natriumsalicylat (Barutin)
Theobromincalcium-Calciumacetat (Theocal)
„ -Calciumsalicylat (Calcium-Diuretin)
„ - „ + Kaliumjodid (Jodcalcium-Diuretin)
„ -Calciumnitrit
„ -Calciumsalicylat + Kaliumrhodanid (Rhodancalcium-Diuretin)
Coffein - Natriumbenzoat
„ - Natriumsalicylat
„ + Ammoniumrhodanid (Rhodapurin)

Im Gegensatz zu den manchmal reizenden Natriumsalzen werden bisweilen die Calciumsalze bevorzugt, da sie entzündungshemmend wirken. Die Verbindung von Theobromincalcium mit Calciumnitrit soll nach H. P. Kaufmann[1]) besonders günstige Eigenschaften entfalten, da die Nitritkomponente energisch gefäßerweiternd wirkt und die Calciumkomponente die diuretische Wirkung noch weiterhin steigert.

Ebenso alt wie die Herstellung solcher leicht löslicher und beständiger Purinverbindungen ist das Bestreben, eine Erklärung für die Löslichkeitserhöhung der Purinderivate durch Verknüpfung mit geeigneten Lösungspartnern zu finden. Um die Schwierigkeiten, die bei der Ermittlung der stöchiometrischen Zusammensetzung bzw. der Molekülgröße erwähnter Arzneimittel in gelöstem Zustand vorhanden sind, zu verstehen und um den Weg, der zur Aufklärung dieser Fragen eingeschlagen wurde, zu folgen, erweist es sich als notwendig, zunächst auf die bisher geleistete Arbeit einzugehen und die als Hilfsmittel herangezogenen chemischen und physikalisch-chemischen Methoden zu besprechen.

---

1) H. P. Kaufmann, Arch. d. Pharm. **45**, 22 (1935)

A. v. Sztankay[1]) analysierte ein reines, zu diesem Zwecke eigens aus Theobromin und Natriumäthylat hergestelltes Theobrominnatrium (Ausschluß von kohlensauren Salzen) und stellte das Vorliegen einer molekularen Verbindung der Formel $C_7H_8N_4O_2 \cdot NaOH$ fest. Aus einer bei der Darstellung des Theobrominnatrium-Natriumsalicylats erfolgenden Gewichtszunahme, die nicht den stöchiometrisch berechneten Verhältnissen entspricht — die also nur auf das Vorhandensein eines nicht in Rechnung gezogenen Wassermoleküls zurückgeführt werden kann — schließt der Forscher, daß im trockenen Diuretin ebenfalls wie bei Theobrominnatrium das „Na" als „NaOH" vorhanden sein muß, und daß der Eintritt des Natriums in das Molekül des Theobromins nicht unter Bildung und Abscheidung von 1 Mol Wasser erfolgt. A. v. Sztankay gibt dem Theobrominnatrium-Natriumsalicylat daher die Formel $(C_7H_8N_4O_2 \cdot NaOH)(C_6H_4(OH)COONa)$. G. Pellini und M. Amadori[2]) untersuchten die Löslichkeitsisothermen von Coffein nach Zusatz steigender Mengen Natriumbenzoat. Die Löslichkeitsbeeinflussung des Coffeins schreiben sie der Bildung komplexer Verbindungen zu. Zum Nachweis solcher Komplexe bestimmten sie die Schwankungen des Erstarrungspunktes von Lösungen bestimmter Konzentration von Natriumbenzoat bei Zugabe steigender Mengen Coffein bis zur Löslichkeitsgrenze dieser Substanz. Der Erstarrungspunkt zeigt nach ihren Angaben besonders in verdünnten Lösungen so anormale Erniedrigungen, daß sie die Bildung eines komplexen Coffeinbenzoesäureions für wahrscheinlich halten. In späteren Arbeiten stellten G. Pellini und M. Amadori[3]) auch anormale Siedepunktserniedrigungen für Coffein und Theobromin fest, so daß sie genügend Beweise für die Bildung von Verbindungen höherer Ordnung in gelöstem Znstande zwischen Coffein bzw. Theobromin und Lösungspartner zu haben glauben.

Trotz dieser bemerkenswerten Forschungsergebnisse wurde in der Folgezeit an der Meinung, daß es sich bei den aus Purinderivaten und Lösungspartnern hergestellten Arzneimitteln um molekulare Doppelverbindungen handle, festgehalten. In den amtlichen Arzneibüchern und vielen Lehrbüchern wird auf diesen Charakter der Verbindungen hingewiesen. Die Un-

1) A. v. Sztankay, Pharm. Post **31**, 189, 201 (1898).

2) G. Pellini und M. Amadori, Atti R. Accad. dei Lincei, Roma (5) **19**, I 333—38.

3) G. Pellini und M. Amadori, Atti R. Accad. dei Lincei, Roma (5) **19**, I 290, 329.

sicherheit über die stöchiometrische Zusammensetzung beider Arzneimittel in gelöstem Zustand wurde noch dadurch erhöht, daß im Kommentar zum D.A.B. 5 die Behauptung belegt wird, daß im Coffein-Natriumsalicylat bzw. -Natriumbenzoat eine Mischung, im Theobromin-Natriumsalicylat hingegen ein Doppelsalz vorliege. Diese Beweisführung wird von M. Lefeldt[1]), der Untersuchungen über beide Verbindungsklassen ausführte, jedoch abgelehnt, da durch Alkohol entgegen der Behauptung des Arzneibuches aus der konzentrierten wässerigen Lösung des Diuretins nur das Theobrominnatrium ausgefällt wird, während das Natriumsalicylat in Lösung bleibt. Im Kommentar zum D.A.B. 6 wird betont, daß infolge der Extrahierbarkeit des Coffeins aus seiner Verbindung Coffein-Natriumsalicylat mittels Chloroform eine Mischung vorliegt, während im Diuretin auf Grund der Tatsache, daß das Salz aus seiner konzentrierten wässerigen Lösung durch Alkoholzusatz trotz der Löslichkeit des Natriumsalicylats in Alkohol unverändert abgeschieden wird, ein Doppelsalz vorliegt.

In einer neuerlichen Arbeit von A. v. Sztankay[2]) über die chemische Konstitution der gebräuchlichen Theobrominverbindungen wurde festgestellt, daß das Theobromin aus sämtlichen Verbindungen mit Chloroform ausziehbar sei, während Natrium, Calcium oder Lithium nicht mit in die Lösung übergehen. A. v. Sztankay glaubt daher, daß im Diuretin und allen ähnlich zusammengesetzten Purinderivaten das Alkali chemisch nicht an das Theobromin gebunden sei; vielmehr liegen Mischungen des Theobromins mit Lösungspartnern vom Typus Theobromin + $Me(OH)_n$ + Ac·O·Me vor, die hydrotrope Lösungen bilden.

Die Vermutung A. v. Sztankay's, daß in den Theobrominverbindungen organische Komponenten von Salzcharakter als Lösungspartner hydrotrope Fähigkeiten besitzen, führt auf Neuberg's Hydrotropie-Theorie zurück. C. Neuberg[3]) fand, daß die wässerigen Lösungen zahlreicher Salze organischer Säuren die eigentümliche Fähigkeit haben, in Wasser unlösliche Substanzen in wässerige Lösungen überzuführen. Er bezeichnete die Erscheinung als Hydrotropie. Teilweise erreicht die hydrotropische Löslichkeit den hundertfachen Betrag der Löslichkeit in reinem Wasser. So löst sich Phenacetin in

1) M. Lefeldt, Pharm. Ztg. **61,** 150 (1916).
2) A. v. Sztankay, Pharm. Zentralh. **74,** 225 (1933).
3) C. Neuberg, Biochem. Zeitschr. **76,** 107 (1916).

Wasser von 15° nur zu 0,07 Prozent. Bei Mitverwendung von toluolsulfosaurem Natrium löst es sich bis zu 1,5 Prozent, bei Anwendung von benzolsulfosaurem Natrium bis zu 1 Prozent. Ähnlich ist die Löslichkeit von Pyramidon, das in einer Lösung von Natriumbenzoat eine auf das Siebenfache gesteigerte Löslichkeit im Wasser zeigt. Beim Veronal läßt sich das Gleiche feststellen. Während sich dieses Arzneimittel in Wasser von 15° nur bis maximal 0,5 Prozent löst, werden bei Verwendung von toluolsulfosaurem oder benzolsulfosaurem Natrium bis zu 2,5 Prozent in Lösung gebracht.

Bemerkenswert erscheint, daß nach den Fesstellungen C. Neuberg's auch Harnsäure bis zu einem gewissen Grade den hydrotropischen Fähigkeiten mancher Salze unterliegt. Neuberg weist ausdrücklich darauf hin, daß man von der Fähigkeit salizylsaurer Salze, Basen aufzulösen, zur Darstellung löslicher Purinverbindungen Gebrauch macht, und man so imstande ist, mit Hilfe hydrotropisch wirkender Salze manche Arzneimittel in wässerige Lösung überzuführen und in dieser Form äußerlich und innerlich zur Anwendung zu bringen. Nun spielt sich die Hydrotropie an den drei Hauptklassen der organischen Bau- und Nährmaterialien, an Eiweißstoffen, Fettstoffen und Polysacchariden ab und die hydrotropische Kraft ist gerade bei solchen Salzen ausgebildet, die im pflanzlichen und tierischen Organismus von Bedeutung sind, wie z. B. die Salze der Benzoe-, Phenylessig- und Phenylpropionsäure, der Phenole und niedermolekularen aliphatischen Fettsäuren Essig-, Propion-, Butter-, Valerian- und Capronsäure. Es ist wohl möglich, daß in Anbetracht der schon angedeuteten gewissen Löslichkeit der Harnsäure bei Gegenwart bestimmter Verbindungen hydrotropische Salze an der Mobilisierung der Purine im Tierkörper beteiligt sind und vielleicht auch bei der Verhütung von Sedimentablagerungen — wie Urat-, Kalk- und Magnesiasteinen — eine Rolle spielen. Gewisse Anzeichen sprechen dafür, seit Ad. Magnus-Levy[1]) und F. H. Ulrici[2]) regelmäßig und eindeutig eine erhöhte Harnsäureausscheidung durch Gaben von Benzoe- und Salicylsäure beim Menschen beobachten konnten. Nach Neuberg's Theorie müßten sich ähnlich gebaute Purinderivate wie Theobromin und Coffein analog verhalten. Hierüber wird später noch die Rede sein.

1) Ad. Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med. **36,** Heft 5 u. 6 (1898).

2) F. H. Ulrici, Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. **46,** 321 (1901).

Immerhin gewinnen diese Angaben an Bedeutung durch die Feststellungen J. Schüller's[1]), daß die Coffeindauerwirkung auf den Muskel durch Natriumbenzoat- und Natriumsalicylat-Zufuhr aufgehoben wird. Er glaubt, wie übrigens schon erwähnt, daß die Hemmung der Coffeinstarre am Muskel auf einem extrazellulären Vorgang beruht, der die Wirkung des Coffeins infolge Eingehens einer komplexartigen Verbindung mit den erwähnten Salzen aufhebt. Als Beweis für diese Vermutung führt Schüller die Eigenschaft von Natriumbenzoat und Natriumsalicylat an, die Löslichkeit des Coffeins im Wasser stark zu erhöhen. Für das Eingehen einer Verbindung spricht nach seiner Ansicht auch das Verhalten des Coffein-Natriumsalicylats bei der Ausschüttelung mit Chloroform. Bekanntlich läßt sich aus dieser Verbindung das gesamte Coffein ausschütteln. Die Ausschüttelbarkeit spricht aber noch nicht, wie bisher stets behauptet, für das Vorliegen einer einfachen Mischung beider Komponenten, denn in dem System:

Coffein + Natriumsalicylat = (Coffein·Natriumsalicylat)

kann ein Gleichgewicht bestehen, das durch die Entfernung des Coffeins auf der linken Seite der Gleichung mittels Chloroform gestört wird, so daß weiteres aus der Verbindung stammendes Coffein auf der rechten Seite der Gleichung von seiner Komponente befreit wird, und somit durch genügend langes Ausschütteln mit Chloroform das gesamte Coffein extrahiert werden kann. Umgekehrt müßte natürlich nach dieser Gleichung durch steigenden Zusatz von Natriumsalicylat das Gleichgewicht nach rechts verschoben werden und dadurch der mit Chloroform ausschüttelbare Coffein-Anteil (im Sinne einer vermehrten Bildung von Coffein-Natriumsalicylat) zurückgehen. Schüller fand, daß der Teilungskoeffizient von Coffein in Chloroform-Wasser bei steigendem Zusatz von Natriumsalicylat so weit zugunsten von Wasser sinkt, daß bei großem Überschuß von Natriumsalicylat das Coffein kaum noch ausgeschüttelt werden kann. Als dritten Beweis für das Vorliegen einer Komplexverbindung führt er die mit der Gefrierpunktsmethode erhaltenen Ergebnisse an. Während der Gefrierpunkt bei Vorliegen einer einfachen Mischung von Coffein und Natriumsalicylat durch steigende Mengen Natriumsalicylat infolge Vergrößerung der Teilchenzahl sinken müßte — die Gefrierpunktsdepression ist ja von der Teilchenzahl abhängig — tritt diese Erniedrigung nicht ein, da durch Abfangen des Natrium-

1) J. Schüller ibid. **105,** 224 (1925).

salicylats durch Coffein die Teilchenzahl nicht vergrößert wird. Die Beobachtungen Schüller's stimmen mit denen von Amadori und Pellini nicht überein, obgleich alle drei Forscher in der Meinung, daß es sich bei diesen Arzneimitteln um Molekülverbindungen handle, übereinstimmen.

Die Ansicht Schüller's über den Lösungszustand von Coffein-Natriumsalicylat wird von Zipf[1]) nicht gestellt Er stellt fest, daß ein zu erwartender Parallelismus zwischen Löslichkeitsbegünstigung und der Ausschüttelbarkeit mittels Chloroform einerseits und den Gefrierpunktsveränderungen andererseits nicht vorhanden ist. Nach seiner Meinung muß infolge des in einer Natriumsalicylatlösung bestehenden Gleichgewichts zwischen undissoziierten und dissoziierten Molekülen:

$$\text{Natriumsalicylat} = \text{Natrium}^{+} + \text{Salicylat}^{-}$$

die Konzentration der Natrium- und Salicylat-Ionen ebenfalls eine Änderung erleiden, wenn eine Abnahme der undissoziierten Salzmoleküle durch komplexe Bindung an das Coffein erfolgt. Die Abnahme des elektrischen Leitvermögens müßte nach den gemessenen Gefrierpunktserniedrigungen bzw. -veränderungen bei Coffein und Natriumsalicylat besonders stark sein, weil aus diesem hervorgeht, daß mehr osmotisch wirksame Teilchen verschwunden sind, als die Zahl der vorhandenen Coffeinmoleküle beträgt. Durch seine Messungen stellte Zipf fest, daß sich das Leitvermögen einer Natriumsalicylatlösung bei Zusatz von Coffein wenig oder nicht verändert. Er glaubt daher nicht an das Vorliegen einer Komplexverbindung. Auch die Bildung eines komplexen Coffeinsalicylsäure-Ions oder Coffeinbenzoesäure-Ions, das nach Amadori und Pellini angenommen werden muß, das natürlich die Leitfähigkeit nicht beeinflußt, vorausgesetzt, daß das Natriumsalz des komplexen Coffeinsalicylsäure- oder Coffeinbenzoesäure-Ions gleich stark dissoziiert wäre, ist seiner Ansicht nach ausgeschlossen. Denn es ist unwahrscheinlich, daß die komplexe Coffeinsalicylsäure oder Coffeinbenzoesäure zufällig die gleiche Dissoziationskonstante wie die entsprechenden coffeinfreien Säuren haben. Zipf glaubt vielmehr, die Löslichkeitsbegünstigung des Coffeins durch Natriumsalicylat oder Natriumbenzoat auf die hydrotropischen Eigenschaften des Natriumsalicylats oder -benzoats zurückführen zu müssen. Er teilt jedoch die Ansicht Neuberg's nicht, der bei den hydrotropischen Erscheinungen in erster Linie an die Entstehung von löslichen

1) G. Zipf, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **101**, 94 (1926).

Doppelverbindungen und Komplexen denkt. Im Gegensatz zu Zipf wies G. Bredig[1]) schon viel früher nach, daß die Leitfähigkeit einer Natriumbenzoatlösung nach Zusatz von Coffein oder Theobromin fällt, während nach der Ionentheorie eine Erhöhung der Leitfähigkeit gefordert werden müßte. Die Befunde Bredig's wurden durch Th. Paul[2]) bestätigt, der außerdem die Methode der Gefrierpunktserniedrigung zum ersten Male zur Aufklärung der Frage nach dem Lösungszustand der Theobromin- bzw. Coffein-Natriumbenzoat- bzw. Natriumsalicylat-Verbindungen anwandte. Nach Th. Paul's Untersuchungen zeigt das Natriumbenzoat schon insofern Anomalien, als das aus der Gefrierpunktserniedrigung seiner Lösung berechnete Molekulargewicht ungefähr 74 beträgt, während es in Wirklichkeit 144 ist. Setzt man nun zu einer konzentrierten Lösung von Natriumbenzoat in Wasser Coffein oder Theobromin hinzu, so müßte nach der Raoult'schen Theorie eine weitere Erniedrigung des Gefrierpunktes eintreten. In Wirklichkeit ist jedoch das Gegenteil der Fall: „Der Gefrierpunkt steigt". Eine Erklärung dieser Erscheinung ließe sich sehr wohl mit der Annahme von Molekülkomplexen in gelöstem Zustande vereinbaren, die sich wie einzelne Moleküle verhalten, und in denen mehrere Moleküle Natriumbenzoat bzw. Natriumsalicylat mit mehreren Molekülen Coffein bzw. Theobromin vereinigt sind. Hierdurch würde die Anzahl der Moleküle in der Lösung vermindert und notwendigerweise würde dieser Vorgang Gefrierpunkt und Leitfähigkeit beeinflussen. Nach Th. Paul läßt sich das Vorhandensein von einer solchen Molekülverbindung auch mit der an und für sich widersprechenden Tatsache der leichten Ausschüttelbarkeit des Coffeins bzw. Theobromins aus seiner Verbindung mittels Chloroform vereinbaren, da anzunehmen ist, daß solche Komplexe äußerst labiler Natur sind und in dem später von Schüller angedeuteten Sinne einen Gleichgewichtszustand in wässeriger Lösung anstreben.

Wie bereits oben erwähnt, glaubt Zipf die Löslichkeitsbegünstigung des Coffeins durch Natriumbenzoat oder Natriumsalicylat im Sinne der Hydrotropie-Theorie deuten zu müssen, besonders deshalb, weil gerade die Hydrotropie-Erscheinung bei Salzen aromatischer Säuren eine allgemeine Rolle spielt. C. Neuberg untersuchte mit F. Weinmann[3]) das optische Verhalten optisch aktiver hydrotropischer Systeme, um die

1) G. Bredig, Chem. Ztg. **83,** 899 (1900).
2) Th. Paul, Arch. d. Pharm. **239,** 48 (1901).
3) C. Neuberg und F. Weinmann, Biochem. Zeitschr. **229,** 467 (1930).

Frage nach der Art der Bindung, die zwischen einzelnen Komponenten stattfindet, zu erforschen. Er konnte in Fällen, in denen keine Kristallisation der Reaktionsprodukte stattfand, feststellen, daß bestimmte, wenn auch lockere chemische Verbindungen in Gestalt von Anlagerungsprodukten aus hydrotropischem Salz und gelöstem Stoff möglich sind. A. v. Kúthy [1]) untersuchte die Wasserlöslichkeit einiger organischer Flüssigkeiten durch hydrotrope Salze, meist der Natriumsalze aliphatischer und aromatischer Säuren und bestätigte die Beziehung von Traube für die hydrotropische Dispersion fester Stoffe. Er hält einen Zusammenhang zwischen Oberflächenaktivität und hydrotropischer Wirkung für unwahrscheinlich, eine Parallelität zwischen Grenzflächenaktivität (Flüssigkeit-wässerige Lösung) und hydrophiler Wirkung jedoch für sicher. Allerdings vermag von Kúthy bei der Deutung der hydrotropen Wirkung nicht zu entscheiden, ob Komplexbildung eingetreten oder nur die Bildung hydrophiler Grenzschichten vor sich gegangen ist. Immerhin muß sich die hydrotrope Wirkung darin äußern, daß sich im gelösten Zustand zwischen hydrotroper Substanz und dem zu lösenden Substrat Molekülverbindungen bilden, deren Affinität jedoch nur in Ausnahmefällen stark genug ist, um eine Kristallisation der Verbindungen zu ermöglichen. G. Lindau [2]) nimmt zu der Frage, ob zwischen einer eigentlichen (stöchiometrischen) chemischen Bindung und der (nicht stöchiometrischen) Addition durch van der Waal'sche Kräfte grundsätzlich zu unterscheiden ist, dahin Stellung, daß zwischen beiden Bindungsformen Übergänge bestehen. Die von Neuberg entwickelte chemische Vorstellung vom Wesen der Hydrotropie steht zu dieser Auffassung nicht in Gegensatz.

Die Hydrotropie-Theorie nimmt bei der Aufklärung nach dem Lösungszustand in Rede stehender Purinderivate deshalb erhöhtes Interesse in Anspruch, weil, wie im Verlaufe der Arbeit noch gezeigt werden wird, auch die Möglichkeit besteht, daß die hydrotropischen Fähigkeiten der Lösungspartner von Purinverbindungen auf die Bildung einer den beiden Komponenten eigenen Wasserhülle zurückgeführt werden können.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, solche Verbindungen von hydrotropischem Salz und gelöstem Stoff aus wässeriger Lösung abzuscheiden. Bereits G. Pellini und M. Amadori [3])

1) A. v. Kúthy, Biochem. Zeitschr. **237,** 380 (1931).

2) G. Lindau, Naturwissenschaften **20,** 396 (1932).

3) G. Pellini und M. Amadori, Atti R. Accad. dei Lincei Roma (5) I **21,** 299.

versuchten, jedoch ohne Erfolg, die vermutete Komplexverbindung von Coffein bzw. Theobromin und Natriumbenzoat bzw. Natriumsalicylat zu isolieren. A. v. Sztankay[1]) hatte der von ihm untersuchten doppelten Molekularverbindung des Theobrominnatrium-Natriumsalicylats die Formel:

$$(C_7H_8N_4O_2 \cdot NaOH) \cdot (C_6H_4OHCOONa)$$

gegeben. Später schrieb er dieser Verbindung, die er als einfache Mischung zweier Komponenten ansehen zu müssen glaubte, die Formel:

$$C_7H_8N_4O_2 + NaOH + C_6H_4OHCOONa$$

zu.

Im Verlaufe von Arbeiten über die Bildung von Verbindungen höherer Ordnung zwischen Heilmitteln isolierte H. P. Kaufmann[2]) aus wässeriger Lösung die Verbindung des Theobromincalcium-Calciumnitrits, der er im Sinne der Werner'schen Theorie auf Grund der Tatsache, daß die Löslichkeit des Theobromincalciums etwa im Quadrat der Calciumnitrit-Konzentration zunimmt, die Strukturformel eines Komplexes gab, die natürlich noch nicht in allen Einzelheiten festgelegt werden kann.

E. Crepaz[3]) befaßte sich mit den Löslichkeitsverhältnissen des Systems Theobrominnatrium-Natriumsalicylat-Wasser und fand drei Punkte invarianten Gleichgewichts auf. Aus der Tatsache, daß in den Bodenkörpern, die mit den gesättigten Lösungen im Gleichgewicht stehen, neben den einfachen Salzen zwei Doppelsalze der Formel:

$$2\ (C_6H_4COONaOH \cdot C_7H_7N_4O_2Na)$$

und

$$3\ (C_6H_4COONaOH \cdot C_7H_7N_4O_2Na)$$

vorhanden sind, zieht er den Schluß, daß im Theobrominnatrium-Natriumsalicylat ein Gemisch von Theobrominnatrium und 3 $(C_6H_4COONaOH \cdot C_7H_7N_4O_2)$ vorliege, das nebenbei geringe Mengen des Doppelsalzes: 2 $(C_6H_4COONaOH \cdot C_7H_7N_4O_2)$ enthalte.

Auf Grund der Ermittlung des molaren Lösungsvolumens, einer von Traube zur Molekulargewichtsbestimmung heran-

1) A. v. Sztankay, Pharm. Post **31,** 201 (1898).
Pharm. Zentralh. **74,** 225 (1933).

2) H. P. Kaufmann, Arch. d. Pharm. **45,** 22 (1935).

3) E. Crepaz, Atti Congr. naz. Chim. pur. appl. 5, I, 352 (1936).

gezogenen Untersuchungsmethode, die auch zum Nachweis von Assoziationen dienen kann, hält J. Büssemaker[1]) eine Komplexbildung zwischen Coffein und Natriumsalicylat für sicher. R. Labes[2]) weist nach, daß die von Schüller und Zipf über den Verteilungskoeffizienten aufgestellten Daten für den Verlauf der Reaktion zwischen Coffein und Salicylsäure im Sinne einer Komplexbildung sprechen. Die errechnete Komplexkonstante hat nach seinen Angaben den Wert von 30—40; d. h., ist die Lösung an freiem Natriumsalicylat ein drittel molar, so sind nach Zusatz von Coffein gleiche Teile in Komplexform und gleiche Teile in Form ungebundenen Coffeins in Lösung. Ist dagegen die Lösung an freiem Natriumsalicylat ein viertel molar, so ist nur ein viertel soviel Coffein in Komplexform als in freiem Zustand in der Lösung vorhanden. Der komplexgebundene Anteil des Coffeins nimmt daher mit der Konzentration des Natriumsalicylats ab. Dieser Befund deckt sich mit den von Schüller gemachten Angaben, nach denen eine Verschiebung des Gleichgewichts, das zwischen freiem Coffein und Natriumsalicylat einerseits und dem komplexgebundenen Anteil der beiden Komponenten andererseits besteht, nach dem Massenwirkungsgesetz wahrscheinlich ist.

Faßt man die gesamten Forschungsergebnisse, die über die stöchiometrische Zusammensetzung bzw. den Lösungszustand der Theobromin- und Coffeinverbindungen vorliegen, zusammen, so stößt man auf mannigfaltige Widersprüche, die naturgemäß zum großen Teil auf die Verschiedenheit der Versuchsbedingungen und der zur Analyse herangezogenen chemischen oder physikalisch-chemischen Methode zurückzuführen sind. So werden bei der Untersuchung von Bodenkörpern genannter Verbindungen, die durch Auskristallisieren der Bestandteile aus wässeriger Lösung entstehen, Körper gefunden, denen der Charakter von Doppelsalzen zugeschrieben werden muß. Nach den mittels der Gefrierpunktsmethode erhaltenen Ergebnissen wird einerseits die Bildung eines Komplexsalzes, andererseits jedoch das Vorliegen einer einfachen Verbindung, deren eine Komponente hydrotropische Fähigkeiten besitzt, angenommen. Desgleichen geben die durch Siedepunktsbestimmungen erhaltenen Resultate Anlaß zu der Vermutung, daß zwischen Purinderivat und Lösungspartner eine feste Bindung besteht. Zur Erklärung auftretender Anomalien wird auf die Bildungsmöglichkeit eines komplexen Theobromin- bezw. Cof-

1) J. Büssemaker, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **181,** 503 (1936).
2) R. Labes, ibid. **158,** 47 (1930).

fein-Benzoesäure- bzw. Salicylsäure-Ions hingewiesen, das in wässeriger Lösung beständig sein soll. Die aus Leitfähigkeitsmessungen gezogenen Folgerungen sind besonders widerspruchsvoll, da sie einerseits das Vorliegen einer Molekülverbindung, andererseits das Vorliegen einer einfachen Mischung beider Komponenten bestätigen sollen. Die Ausschüttelbarkeit der Theobromin- bezw. Coffein-Komponente mittels Chloroform wird ebenfalls verschieden gedeutet. Hier stehen die in den Kommentaren zum D.A.B. 5 und D.A.B. 6 vertretenen Meinungen mit den Behauptungen von Schüller und Lefeldt in Widerspruch. Auch die starke Löslichkeitserhöhung, die das Theobromin bzw. Coffein nach Zugabe von Natriumsalicylat oder Natriumbenzoat erfährt, wird einmal als Beweis für eine nur in gelöstem Zustande beständige Molekülverbindung, das andere Mal als Beweis für die starke hydrotropische Kraft der in Rede stehenden Lösungspartner angesehen. Nach anderen Untersuchungen hält man das Vorliegen einer Komplexverbindung und einer einfachen Verbindung nebeneinander in gewissen prozentualen Verhältnissen für erwiesen. Einige Forscher neigen zu der Ansicht, daß zwischen den Möglichkeiten der Komplexbildung und der einfachen Addition beider Komponenten Übergänge möglich seien, daß Grenzflächenaktivität und die Bildung hydrophiler Grenzschichten die Löslichkeitsbegünstigung der Purinderivate im Sinne der Hydrotropie-Theorie erklären können. Auch aus den Ergebnissen, die bei der Ermittlung des molaren Lösungsvolumens dieser Arzneimittel erhalten wurden, läßt sich die Möglichkeit, daß die beiden Komponenten in Form einer festen Molekülverbindung vorliegen, ableiten. Schließlich sind noch die pharmakologischen Untersuchungen zu erwähnen, die die Aufhebung der Coffeindauerwirkung am Muskel zwangslos als Komplexbildungsvorgang zwischen Coffein und Lösungspartner deuten. Alles in Allem herrscht die Ansicht, die die Löslichkeitsbegünstigung des Theobromins und Coffeins als Komplexbildungsvorgang mit dem Lösungspartner erklärt, bei weitem vor. Es ist jedoch bemerkenswert, daß aus den meisten Literaturangaben hervorgeht, daß solche Komplexverbindungen sehr unbeständig und aus wässriger Lösung kaum zu isolieren seien.

3. Kritische Betrachtung der bisher zur Untersuchung der Lösungszustände arzneilich verwendeter Purinderivate herangezogenen chemischen und physikalisch-chemischen Methoden.

Bereits W. Ostwald[1]) stellte fest, daß „täglich noch immer der Trugschluß gezogen wird, daß das, was aus einer Lösung auskristallisiert, auch in ihr in gleicher Beschaffenheit enthalten ist". Bezogen auf vorliegende Studien bedeutet dieser Satz, daß man aus der Analyse der Bodenkörper einer Verbindung, die mit ihrer Lösung in Berührung stehen, auf die Zusammensetzung der Verbindung in gelöstem Zustand nicht ohne weiteres schließen darf. Denn die unter Umständen in Lösung an der Verbindung haftende Wasserhülle, die die Moleküle „wasserähnlicher" gestaltet, ist bei der Untersuchung des Bodenkörpers nicht mehr vorhanden, und die in Lösung befindlichen Einzelteilchen lassen sich nicht isolieren und allein für sich untersuchen. Nach H. Brintzinger ist die Annahme gleicher Zusammensetzung von gelösten und kristallisierten Verbindungen schon deshalb wenig glaubhaft, da die Stoffe in kristallisiertem Zustand anders bedingt sind als in gelöstem Zustand. Natürlich muß bemerkt werden, daß die Analyse des Bodenkörpers, d. h. der kristallinischen Verbindung auf Grund physikalischer und chemischer Untersuchungsmethoden mit großer Genauigkeit ausführbar ist.

Gewisse Mängel der kryoskopischen und ebullioskopischen Untersuchungsmethoden für Lösungszustände chemischer Stoffe sind darin begründet, daß diese Methoden keinen Schluß auf das Verhalten der Einzelteilchen einer Verbindung zu ziehen gestatten. Zwar kann man mittels beider Methoden feststellen, aus wieviel Einzelteilchen eine bestimmte Menge eines gasförmigen, flüssigen oder festen Stoffes nach dem Lösen in einem bestimmten Lösungsmittel besteht, jedoch ist es unmöglich, mit Sicherheit Angaben darüber zu machen, ob die gelösten Einzelteilchen der Verbindung mit den Einzelteilchen des Lösungsmittels eine chemische Verbindung eingehen oder vielleicht mit anderen in der Lösung vorhandenen Stoffen unter Bildung neuer Verbindungen in Reaktion treten. Die Festigung der Stoffeinzelteilchen wird in festem Zustand durch Einlagerung in ein Kristallgitter bedingt, während in gelöstem Zustand eine Festigung durch Reaktion mit Molekülen des Lösungsmittels,

1) W. Ostwald, Zeitschr. phys. Chem. **17,** 445 (1895).

bzw. mit anderen in Lösung vorhandenen Molekülen oder Ionen bzw. durch Aggregation zweier oder mehrerer Stoffeinzelteilchen erreicht wird. Die kryoskopische bezw. ebullioskopische Methode bewährt sich jedoch dann am wenigsten, wenn nur in gelöstem Zustande existenzfähige Verbindungen analysiert werden, die nicht abwägbar sind und in keiner bestimmten Menge Lösungsmittel gelöst werden können. Der, wie bereits erörtert, labile Zustand des in Lösung von vielen Forschern angenommenen Komplexes aus den beiden Komponenten Theobromin bzw. Coffein und Lösungspartner bzw. des komplexen Theobrominbenzoesäure- oder Theobrominsalicylsäure-Ions bzw. Coffeinbenzoesäure- oder CoffeinsalicylsäureIons gestattet also kaum, mittels der angewendeten Methoden einen Einblick in den wahren Bau dieser Arzneimittel in gelöstem Zustand zu gewinnen. Daraus folgt natürlich auch, daß das wahre Gewicht der in gelöstem Zustand sich befindenden Einzelteilchen einer Substanz dem auf kryoskopischen oder ebullioskopischen Wege gefundenen Gewicht nicht gleich sein braucht. Um solche Messungen, die für die Aufklärung des Lösungszustandes in Rede stehender Arzneimittel von Bedeutung sind, durchführen zu können, kann nur eine Methode Verwendung finden, die nicht die Zahl der gelösten Einzelteilchen faßt, sondern gewisse physikalisch-chemische Eigenheiten gelöster Einzelteilchen zu beobachten gestattet.

Die Leitfähigkeit kann als ausschlaggebendes Kriterium für die Beurteilung des Lösungszustandes bzw. für den Nachweis von Assoziationsverbindungen in Rede stehender Arzneimittel nicht in Betracht gezogen werden, da solche Messungen infolge der Eigenart der zu untersuchenden Verbindungen mehrere Deutungen zulassen. Eine Änderung der Leitfähigkeit kann in der Verminderung der in Lösung vorhandenen Ionen durch Komplexbildung infolge sich verringernder Teilchenzahl, der der Ladungstransport zufällt, begründet sein. Andererseits kann dieselbe Verminderung durch innere Reibung eventuell auftretender Wasserhüllen an den die Ladung übertragenden Teilchen hervorgerufen werden. Eine Veränderung der Leitfähigkeit kann bei diesen Verbindungen in gelöstem Zustand jedoch auch ganz ausbleiben, ohne daß deswegen bestimmte Schlüsse auf den Lösungszustand der Theobromin- und Coffeinderivate gezogen werden können.

Die Bestimmung des molaren Lösungsvolumens, die nach T r a u b e das Molekulargewicht einer unbekannten Substanz festzustellen gestattet bzw. eine Nachweismöglichkeit für

etwa in Lösung bestehende Assoziationen der Teilchen einer Verbindung darstellt, ist ebenfalls kein eindeutiges Kriterium zur Beantwortung dieser Fragen. Eine die Einzelteilchen des gelösten Stoffes vielleicht umgebende Wasserhülle, die eben die Löslichkeit bewirkt hat, trägt nämlich nichts zur Veränderung der Dichte der Lösung bei, auf deren Bestimmung sich diese Methode begründet. Trotzdem ist im Hinblick auf vorliegende Arbeitsergebnisse von Interesse, daß derartige Untersuchungen an den Systemen Coffein-Benzoat und Coffein-Salicylat ergeben haben, daß die Purinkomponente in gelöstem Zustand zum Teil komplex gebunden, zum Teil jedoch frei vorliegt.

Die Ausschüttelbarkeit der Purinkomponente aus der Verbindung in gelöstem Zustande mittels organischer Lösungsmittel kann bis zu einem gewissen Grade als bemerkenswertes Kriterium angesehen werden. Jedoch werden auch in dieser Richtung erhaltene Ergebnisse verschieden gedeutet. Wie bereits erwähnt, soll nach den Angaben einiger Forscher in dem System:

Coffein + Natriumsalicylat ⇌ (Coffein · Natriumsalicylat)

ein Gleichgewicht bestehen, das beim Ausschütteln der Purinkomponente mittels Chloroform nach der linken Seite im Sinne einer Komplexzerstörung verschoben wird. Nach anderer Ansicht erblickt man jedoch gerade in der leichten Ausschüttelbarkeit der Purinkomponente mittels Chloroform den Beweis für das Vorliegen einer einfachen Mischung zwischen den beiden Komponenten Xanthinbase und Lösungspartner.

Die eben kritisch besprochenen Methoden gestatten also kaum, die wahren Ursachen für die Löslichkeitserhöhung von Purinderivaten durch Zusatz bestimmter Lösungspartner zu ergründen. Besonders diejenigen Methoden, die von der aufzulösenden Substanz selbst auszugehen gezwungen sind, und sich daher auf diese beziehen müssen, können nur als Hilfsmittel für die Untersuchung der Substanz in gelöstem Zustande herangezogen werden. Dazu kommt, daß diese Untersuchungsverfahren bei der Analyse dieser Arzneimittel in Bezug auf Wasser als Lösungsmittel nur schwerlich zum Ziel führen können, da durch Dissoziationsmöglichkeiten und durch Hydrolyse schwer übersehbare Verhältnisse vorliegen.

Bevor auf ein zu solchen Untersuchungen geeignetes Verfahren eingegangen wird, muß noch die von Rheinbold und Kircheisen ausgearbeitete „Auftau-Schmelzmethode“ erwähnt werden, die in diesem Falle ebenfalls keine Anwendung finden

kann. Das Verfahren begründet sich darauf, daß zunächst die Komponenten einer zu untersuchenden Verbindung in verschiedenen stöchiometrischen Verhältnissen zusammengeschmolzen und dann wieder zum Erstarren gebracht werden. Hierauf wird im Schmelzpunktsapparat der „Auftaupunkt" bestimmt. Aus der Art des Verlaufs der Schmelz- und Auftau-Kurve kann ähnlich wie bei Erstarrungskurven auf die Zusammensetzung der festen Substanz geschlossen werden, wobei die Auftau-Schmelz-Methode den Vorzug besitzt, daß durch Unterkühlung hervorgerufene Störungen des Kurvenverlaufs bei diesen Messungen nicht auftreten. Nun wäre schon im Hinblick auf die Vergleichsmöglichkeit der mit dieser Methode erhaltenen Ergebnisse mit den nach anderen Verfahren erzielten Resultaten von Interesse, festzustellen, ob wenigstens in festem Zustande an den Purinderivaten irgend eine feste Bindung an den Lösungspartner vorhanden ist. Solche Untersuchungen scheitern jedoch an der Unschmelzbarkeit dieser Arzneimittel.

Nach den von L. Kofler[1]) berichteten Ergebnissen über die mikroskopische Untersuchung von chemischen Substanzen in Verbindung mit Mikroschmelzpunkts- und Mikrosublimationsbestimmungen erschienen solche orientierende Versuche nützlich. Es wurden Lösungen bestimmter Konzentration z. B. von Diuretin, seiner beiden Komponenten Theobrominnatrium und Natriumsalicylat und von Theobrominnatrium mit Natriumsalicylat zusammen unter sorgfältigem Ausschluß der Luft (die enthaltene Kohlensäure zersetzt die Verbindungen unter Abscheidung von Theobromin) der Kristallisation überlassen und die Kristalle zunächst mikroskopisch untersucht. Hierbei zeigte sich, daß sowohl Diuretin als auch Theobrominnatrium und Natriumsalicylat, in molarem Verhältnis zusammen auskristallisiert, in langen Nadeln auftreten, die rosettenförmig angeordnet sind. Der Mittelpunkt dieser Rosetten erscheint dunkel und läßt sich auch bei stärkster Vergrößerung nicht auflösen, obwohl die Vermutung besteht, daß diese Dunkelfärbung nicht auf die Verdichtung der von allen Seiten zusammenlaufenden Nadelbündel, sondern vielleicht auf einen anderen eingeschlossenen Kristall zurückzuführen ist. Betrachtet man nämlich das Kristallisat von Theobrominnatrium, so fällt auf, daß hier Kristalle in Schenkelknochenform einzeln oder mit langen Nadeln, ringförmig umgeben, vorliegen. Natriumsalicylat zeigt ebenfalls lange Nadeln in Sternform angeordnet oder einzeln verstreut. Merkwürdig ist nun, daß für Diuretin auch noch eine

1) L. Kofler, Arch. d. Pharm. **42**, 293 (1932).

andere Kristallform in Gestalt sechsseitiger Blättchen gefunden wurde. Erwärmt[1]) man nun gleichmäßig, so beginnt bei etwa 220° aus allen theobrominhaltigen Kristallisaten das Theobromin zu sublimieren und scheidet sich in Form kleinster kugelförmiger Kristalle bzw. größerer Kristalle von Schenkelknochenform am Deckglas ab. Bei etwa 350° beginnen alle Kristallisate braun zu werden, wobei unter Übergang des Natriumsalicylats in das Dinatriumsalz durch Abgabe von Phenol und Kohlensäure eine Zersetzung eintritt. Irgendwelche Schlüsse lassen sich aus diesen Versuchen nicht ziehen. Es bestehen wahrscheinlich in allen untersuchten Verbindungen mehrere Kristallformen nebeneinander und eine Schmelzpunktsbestimmung scheidet infolge der Eigenart der Verbindungen aus.

Um nun in Lösung befindliche Einzelteilchen als solche untersuchen zu können, müssen Verfahren angewendet werden, die gewisse physikalisch-chemische Eigenschaften der Einzelteilchen zu messen gestatten. Als hierzu besonders geeignet erweist sich die Methode zur Bestimmung des Diffusionskoeffizienten bei freier Diffusion nach W. Oeholm[2]), die vor allem von G. Jander[3]) zur Untersuchung der Polysäuren angewandt wurde, und das von H. Brintzinger ausgearbeitete Verfahren zur Ermittlung des Dialysenkoeffizienten bei der Diffusion der in Lösung befindlichen Einzelteilchen durch die Poren einer dünnen, sehr leicht durchlässigen Membran in das reine Lösungsmittel. Gerade diese Untersuchungemethode hat sich bei der Analyse der Zusammensetzung vieler Stoffe in gelöstem Zustand so mannigfaltig bewährt, daß ihre Nützlichkeit auch bei der Untersuchung des Lösungszustandes von Theobromin- und Coffeinderivaten zu erwarten stand. Vor der Methode der freien Diffusion hat die Dialysenmethode den Vorteil, daß sie wesentlich schneller und bequemer arbeitet, dafür jedoch kaum die Genauigkeit der mit der Methode der freien Diffussion erzielten Ergebnisse erreicht. Es muß jedoch festgestellt werden, daß die mit der Dialysenmethode erzielbaren Ergebnisse genau und exakt genug sind, um mit ihr derartige Untersuchungen auszuführen.

1) Es wurde der Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler verwendet.

2) W. Oeholm, Zeitschr. phys. Chem. **50,** 309 (1905).

3) G. Jander u. Mitarbeiter, Z. anorg. u. allg. Chem. **144,** 225 (1925); **158,** 321 (1926); **162,** 141 (1927); **177,** 345 (1928); **180,** 129 (1929); **187,** 60 (1930); **193,** 1 (1930); **194,** 383 (1930); **200,** 257 (1931); **201,** 355 (1931); **206,** 241 (1932); **208,** 145 (1932); **211,** 49 (1933); **214,** 145, 275 (1933); **215,** 310 (1933); **217,** 65 (1934); **219,** 263 (1934); **220,** 201 (1934); **225,** 162 (1935); **229,** 129 (1936).

4. Die Dialysenmethode und ihre Anwendung zur Aufklärung des Lösungszustandes von Purinderivaten.

H. Brintzinger[1]) gebührt das Verdienst, in der Dialysenmethode ein Untersuchungsverfahren physikalisch-chemischer Art ausgearbeitet zu haben, das zu den verschiedensten Messungen herangezogen werden kann. So läßt sich durch die Dialysenmethode feststellen, ob eine Verbindung in gelöstem Zustand einheitlich vorhanden ist oder ob Teilchen der Verbindung in einem verschiedenen Aggregationszustand in Lösung gleichzeitig nebeneinander vorliegen, ob durch Zusatz einer anderen Verbindung eine Veränderung der Einzelteilchen der bereits gelösten Verbindung erfolgt oder wie groß das wahre Teilchengewicht der Verbindung in gelöstem Zustand ist. Die Messung mittels der Dialysenmethode ist in der Bestimmung der zeitlichen Konzentrationsabnahme der in Lösung vorhandenen Einzelteilchen infolge deren Diffusion durch eine Membran in das reine Lösungsmittel begründet. Die Diffusionsgeschwindigkeit steht dabei in gesetzmäßiger Beziehung zu dem Gewicht der diffundierenden Ionen bzw. zu dem Gewicht und der Gestalt der diffundierenden Moleküle, wenn die Dialyse unter stets konstanten Versuchsbedingungen durchgeführt wird. Sie verläuft dann nach dem allgemeinen Abklingungsgesetz:

$$c_t = c_o \cdot e^{-\lambda t},$$

worin c_t und c_o End- und Anfangskonzentration der Einzelteilchen im Dialysatorgefäß, e die Basis des natürlicheu Logarithmus und λ den für das Einzelteilchen charakteristischen Dialysenkoeffizienten darstellen. Der Dialysenkoeffizent läßt sich nach der Gleichung:

$$\lambda = \frac{\log c_o - \log c_t}{t \cdot \log e}$$

errechnen, da c_o und c_t bestimmbare Größen sind. Bemerkens-

1) H. Brintzinger und Mitarbeiter, Z. anorg. allg. Chemie, **168**, 145, 150 (1927); **172**, 426 (1928); **181**, 237 (1929); **184**, 97 (1929); **196**, 33, 44, 50, 55, 61 (1931); **220**, 177 (1934); **221**, 21 (1934); **222**, 113, 312, 317 (1935); **223**, 101, 106, 253, 393 (1935); **224**, 93, 97, 103, 280, 283, 325 (1925); **225**, 33, 212, 217, 221, 312, 365 (1935); **227**, 107, 341, 351 (1936); **228**, 61, 77 (1936); **229**, 410 (1936);
Naturwissenschaften **18**, 354 (1930);
Berichte **65**, 988 (1932);
Ztschr. angew. Chem. **46**, 389 (1933); **47**, 61 (1934);
Kolloid-Zeitschr. **68**, 36 (1934); **70**, 198 (1935).

wert ist, daß der Dialysenkoeffizient eine unter Einhaltung bestimmter Versuchsbedingungen stets reproduzierbare Größe darstellt, nicht jedoch eine für das diffundierende Ion oder Molekül charakteristische Konstante. Aus den Dialysenkoeffizenten läßt sich die Konstante rechnerisch jedoch ohne Schwierigkeiten ermitteln.

Konstante Versuchsbedingungen werden erreicht durch:

1. Einhaltung einer stets gleich großen spezifischen Oberfläche der Membran (spez. Oberfläche ist das Verhältnis von Anzahl cm^3 des Dialysatorinhalts zu Anzahl cm^2 der Membranoberfläche),
2. Rühren des Dialysatorinhalts, um eine Verarmung an diffundierenden Ionen bzw. Molekülen an der Membran zu verhindern,
3. Einhaltung eines so großen Volumens Außenflüssigkeit, daß das Konzentrationsgefälle zwischen Dialysatorinhalt und Außenflüssigkeit in bezug auf das diffundierende Ion oder Molekül stets möglichst groß ist,
4. konstante Temperatur,
5. Verwendung stets gleicher Arten von Membran (z. B. Cellophan 20 mü, Cuprophan 10 mü. Hersteller: Calle, Wiesbaden).

Die auch bei der freien Diffusion eintretende gegenseitige Beeinflussung von Kation und Anion einer Verbindung, die in der Regel verschieden schnell diffundieren, aus elektrostatischen Gründen jedoch zusammen mit einer mittleren Diffusionsgeschwindigkeit dialysieren müssen, wird durch Zusatz von überschüssiger mit dem zu untersuchenden Ion bzw. Molekül nicht reagierender Fremdelektrolytlösung ausgeschaltet. Dadurch, daß nunmehr die diffundierenden Ionen überall in der Lösung (Innen- und Außenflüssigkeit) entgegengesetzt geladene Ionen zur Verfügung haben, können sie ohne Verletzung des Prinzips der Elektroneutralität mit der ihnen eigenen Geschwindigkeit dialysieren.

Nach dem über die Dialysenmethode Dargelegtem erfüllt dieses physikalisch-chemische Untersuchungsverfahren in befriedigender Weise alle Voraussetzungen, die im Hinblick auf den eigenartigen Charakter der zu untersuchenden Arzneimittel gegeben sein müssen.

Die gestellte Aufgabe läßt sich nunmehr in folgenden Gedankengängen erläutern. Bei der Unsicherheit der Angaben über die Ursachen der Löslichkeitsbegünstigung der Purinkom-

ponenten durch die Lösungspartner, mußte zunächst untersucht werden, ob die betreffenden Verbindungen in gelöstem Zustande in einheitlicher Molekulargröße vorliegen, oder ob mehrere Teilchengrößen nebeneinander vorhanden sind. Diese Frage läßt sich an Hand des Dialysenverlaufs sehr leicht beantworten. Ist die untersuchte Verbindung in zwei oder mehreren Teilchengrößen in Lösung, so dialysieren die leichteren Teilchen rascher als die schwereren und die Lösung verarmt schnell an den leichteren, hingegen langsamer an den schweren Einzelteilchen. Dieser unterschiedliche Diffusionsvorgang drückt sich deutlich in der Größe des Dialysenkoeffizienten dadurch aus, daß die den zeitlichen Verlauf der Dialyse angebende log c_t/t-Kurve nicht wie bei einheitlichen Stoffen eine gerade, sondern eine mehr oder weniger nach oben gekrümmte Linie darstellt. Die Dialysenkoeffizienten weisen dann einen größeren oder kleineren „Gang" auf, dessen Größe vom Unterschied der Teilchenvolumina und Teilchengewichte abhängig ist.

Der Dialysenverlauf der arzneilich verwendeten Purinderivate kommt in 2 Dialysenkoeffizienten zum Ausdruck, da ja Purinkomponente und Lösungspartner stets gleichzeitig bestimmt werden. Aus beiden den Dialysenverlauf kennzeichnenden Kurven muß sich nun ersehen lassen, ob ein bestimmtes molares Verhältnis an in gleichen Teilen dialysierenden Anteilen der Komponenten vorliegt, bzw., ob dieses Verhältnis nach einer gewissen Zeitspanne eine Änderung erleidet. Dieser Analysenbefund kann als Kriterium für den Lösungszustand der Verbindungen jedoch nur dann gelten, wenn gleichzeitig Dialysen der einzelnen Komponenten, allein und getrennt eine jede Komponente für sich, durchgeführt werden. Es muß sich dann zeigen, ob das molare Verhältnis in gleichen Zeiten getrennt dialysierender Komponenten niedriger, gleich oder höher gefunden wird. Aus dem Vergleich dieser beiden Verhältnisse zwischen zusammen und getrennt dialysierten Komponenten läßt sich nunmehr eine Aussage darüber machen, ob etwa infolge gegenseitiger Beeinflussung gemeinsam dialysierter Komponenten eine feste Bindung zwischen Purinkomponente und Lösungspartner in gelöstem Zustande vorhanden ist. Gleichzeitig läßt diese Versuchsanordnuug den Schluß zu, ob vielleicht die gemeinsam dialysierten Komponenten eine andere Diffusionsgeschwindigkeit als die getrennt dialysierten Bestandteile aufweisen. Bei Vorliegen einer festen Bindung zwischen beiden Komponenten muß nach oben Gesagtem der Dialysen-

koeffizient naturgemäß kleiner werden, da die Diffusionsgeschwindigkeit eine Funktion der Größe des diffundierenden Ions oder Moleküls (wenn auch nicht in allen Fällen) darstellt. Diffundieren nun die gemeinsam dialysierten Komponenten mit gleicher Geschwindigkeit wie die getrennt dialysierten Bestandteile, so kann, da eine gegenseitige Beeinflussung im obigen Sinne nicht möglich ist, eine Molekülvergrößerung nicht stattgefunden haben; somit wäre dann auch das Teilchengewicht bei getrennt und gemeinsam dialysierten Purinkomponenten und Lösungspartner-Komponenten gleich.

Auf Grund dieser Überlegungen wurde mittels der Dialysenmethode der Lösungszustand von Theobrominnatrium-Natriumsalicylat. Theobrominnatrium-Natriumazetat und Theobrominnatrium-Natriumbenzoat untersucht[1]) und einmal die beiden Einzelbestandteile der Arzneimittel gemeinsam, das andere Mal getrennt, eine jede Komponente für sich, dialysiert.

Technische Angaben zu den Untersuchungen mittels der Dialysenmethode.

Thermostat und Dialysator mit einigen Abänderungen nach H. Brintzinger;

Temperaturregelgenauigkeit mittels Tauchsieder und Kontaktthermometer über Relaisschaltung: $\pm$ 0,05 ^{0}C;

Membram: Cellophan Qualität 300, Stärke 20 mü (Firma Calle & Co, Wiesbaden);

Membranoberfläche; 100 cm^2;

Dialysatorinhalt: 100 cm^3;

Volumen der Außenflüssigkeit: 10300 cm^3.

Innen- und Außenflüssigkeit gerührt;

Temperatur 20^0 C;

Dialysendauer: 30-, 60-, 90 Minuten;

Dialysator: Graham'scher Ring;

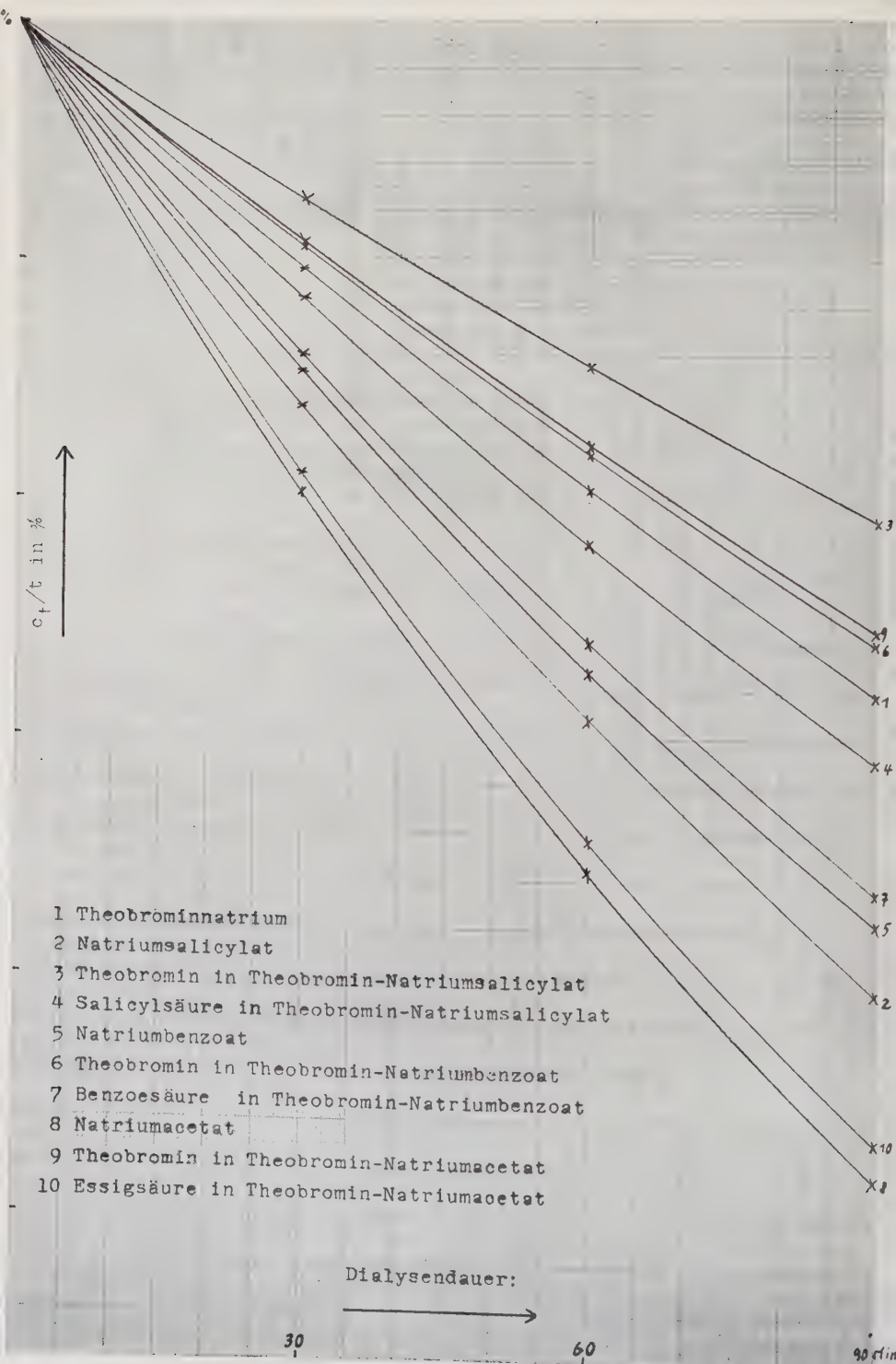
Tourenzahl der Rührer: 60—70 Umdr.-/Minute.

Chemische Angaben zu den Untersuchungen mittels der Dialysenmethode

Konzentration der zu untersuchenden Arzneimittel in wässeriger Lösung: 1/10 molar.

Konzentration des Fremdelektrolyten Na_2SO_4: 1/1-molar.

1) Noch unveröffentlichte Arbeit von W. Paul und O. Rupprecht.


%
c_t/t in %
x3
x9
x6
x1
x4
x7
x5
x2
x10
x8
1 Theobrominnatrium
2 Natriumsalicylat
3 Theobromin in Theobromin-Natriumsalicylat
4 Salicylsäure in Theobromin-Natriumsalicylat
5 Natriumbenzoat
6 Theobromin in Theobromin-Natriumbenzoat
7 Benzoesäure in Theobromin-Natriumbenzoat
8 Natriumacetat
9 Theobromin in Theobromin-Natriumacetat
10 Essigsäure in Theobromin-Natriumacetat
Dialysendauer:
30
60
90 min

Konzentration des Bezugsions Cl': 1/10 molar.
Konzentrationsbestimmungen von c_o und c_t :
Theobromin nach H. Boie[1])
Salicylsäure nach C. N. Thomis[2])
„ nach H. Riffart und H. Keller[3])
Benzoesäure nach O. Noetzel[4])
Essigsäure nach E. Heuser[5])
Chlorion: fällungsanalytisch.

5. Auswertung der Untersuchungsergebnisse und neue Anschauungen über die Löslichkeitsbegünstigung arzneilich verwendeter Purinderivate durch Lösungspartner.

Die praktischen Dialysenergebnisse, die von O. Rupprecht[6]) zusammengestellt wurden, bringen die überraschende Tatsache zum Ausdruck, daß ein Assoziationsvorgang zwischen Theobrominkomponente und Natriumsalicylat bzw. Natriumbenzoat oder Natriumacetat im Sinne einer Komplexbildung nicht stattfindet. Die den zeitlichen Verlauf der Dialysen zeigenden log c_t/t-Kurven sind gerade Linien; in keinem Falle ist ein „Gang" vorhanden. Die untersuchten Verbindungen besitzen in gelöstem Zustand eine einheitliche Molekülgröße genau so, wie die beiden getrennt voneinander untersuchten Komponenten einer jeden Theobrominverbindung. Die Dialysiergeschwindigkeiten des Theobromins sind infolge des größeren Molekularvolumens von Theobromin geringer als die der Lösungspartner. Aus den, den zeitlichen Verlauf der Dialysen zeigenden c_t/t-Kurven, die in vorstehenden Diagramm zusammengestellt sind, läßt sich errechnen, daß das molare Verhältnis, von in gleichen Zeiten diffundierenden Anteilen der Purinkomponente und der Lösungspartner stets 1 : 2, bei Theobrominnatrium-Natriumazetat, entsprechend dem kleineren Molekulargewicht von Natriumazetat, stets etwa 1 : 4,5 beträgt. Dieses

1) H. Boie, Pharm. Ztg. **75,** 968 (1930);
2) C. N. Thomis, Practica **8,** 281 (1933);
3) H. Riffart u. H. Keller, Zeitschr. Unters. Lebensm. **68,** 126 (1934);
4) O. Noetzel, Ztschr. Unters. Lebensm. **53,** 385 (1927);
5) E. Heuser, Chem. Ztg. 39, 57 (1915).
6) O. Rupprecht, Dissertation, Erlangen 1938.

Verhältnis ändert sich bei der Dialyse von Theobrominnatrium-Natriumsalicylat, Theobrominnatrium-Natriumbenzoat und Theobrominnatrium-Natriumazetat nicht. Die Einzelbestandteile dieser Arzneimittel diffundieren also ohne gegenseitige Beeinflussung, geschweige als Molekülverbindung, durch die Membran, genau so wie dies auch bei getrennt diffundierenden Komponenten der Fall ist. Beim Vorliegen einer Assoziationsverbindung hätte sich das molare Verhältnis der dialysierenden Komponenten ändern müssen, da ja mit zunehmendem Molekularvolumen eine Verkleinerung des Dialysenkoeffizienten eintreten müßte. Bei den, den zeitlichen Verlauf der Dialysen angebenden c_o/c_t-Kurve fällt jedoch auf, daß unter Wahrung des molaren Verhältnisses 1:2 die Dialyse von Theobrominnatrium-Natriumsalicylat, Theobrominnatrium-Natriumbenzoat und Theobrominnatrium-Natriumazetat gegenüber der Dialyse getrennt diffundierender Komponenten in gewissem Umfange verzögert ist. Diese Verzögerung der Dialysengeschwindigkeit liegt außerhalb der durch die Versuchsbedingungen gegebenen Fehlermöglichkeiten; die Genauigkeit der mit der Dialysenmethode erzielten Ergebnisse ist im wesentlichen von der Genauigkeit der Bestimmungen c_o und c_t abhängig, da alle anderen Versuchsfehler durch konstante Versuchsbedingungen fast vollständig eliminiert werden. Da die Möglichkeit für die Bildung von Assoziationsverbindungen infolge der konstanten Dialysenkoeffizienten und der konstanten molaren Verhältnisse, in denen beide Komponenten durch die Membran dialysieren, nicht mehr in Betracht kommt, so kann die Diffusionsverzögerung nur noch mit einer, infolge Hydration der beiden gemeinsam diffundierenden Komponenten eingetretenen Vergrößerung des Molekularvolumens befriedigend erklärt werden.

Bekanntlich hat die Ionenhydratation ihre Ursache in der elektrischen Ladung der Ionen sowie dem Dipolcharakter der Wassermoleküle. Sie kommt dadurch zustande, daß die das Ion umgebenden Wassermoleküle mit ihrem entgegengesetzt geladenen Pol auf das Ion gerichtet werden; die Intensität dieser Ausrichtung der Wassermoleküle ist von der Ionenladung und dem Ionenradius abhängig. Nach unseren derzeitigen Anschauungen wandern die Ionen bei der Diffusion mit ihren Hydrathüllen. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, daß die Ionen ohne Hydrathülle diffundieren, und letztere jeweils an dem Platz, an dem sich die Ionen gerade befinden, durch Ausrichten der benachbarten Wassermoleküle auf die Ionen stets neu ausgebildet wird.

Zunächst muß noch bemerkt werden, daß die den Dialysenverlauf zeigenden log c_t / t-Kurven bei Salzen, die in wässeriger Lösung Hydrolyse erleiden, eine mehr oder minder starke Krümmung nach oben hin aufweisen. Die Diffusion von solchen Elektrolyten stellt also kaum noch eine einfache e-Funktion dar, da in solchen Fällen nicht nur Kationen und Anionen diffundieren, sondern auch noch die durch Hydrolyse entstandenen Reaktionsprodukte, wie Hydroxyde und basische Salze, die in statu nascendi infolge molekulardisperser Verteilung noch dialysieren können, später jedoch von der Membran zurückgehalten werden. Die den Dialysenverlauf von Theobrominnatrium zeigenden log c_t / -Kurven verlaufen gradlinig. Bei dem vor Seite 33 angegebenen Diagramm fällt auf, daß die den Verlauf der Dialysen von Theobrominnatrium, Theobrominnatrium in Theobrominnatrium-Natriumsalicylat, Natriumsalicylat und Natriumsalicylat in Theobrominnatrium-Natriumsalicylat anzeigenden Kurven in größeren Abständen verlaufen als dies bei den entsprechenden Kurven der Theobrominnatrium-Natriumbenzoat- und Theobrominnatrium-Natriumacetat-Verbindungen der Fall ist. Diese Abweichung des Dialysenverlaufs in ersterem Falle ist in der verschiedenen Konzentration des Fremdelektrolytzusatzes zu suchen. Die Dialysen wurden für Theobromin in Theobrominnatrium-Natriumsalicylat und Natriumsalicylat in Theobrominnatrium-Natriumsalicylat in 2 n-Na_2SO_4-Lösung, diejenigen von Theobrominnatrium und Natriumsalicylat in 1 n-Na_2SO_4-Lösung ausgeführt. Die Abhängigkeit der Dialysengeschwindigkeit auch von der Konzentration der zu untersuchenden Lösungen wurde ebenfalls von H. Britzinger[1]) studiert.

Bei dem Lösungsvorgang der einzelnen Komponenten findet also die Ausbildung einer Wasserhülle statt, die bei dem Lösungsvorgang beider vereinigter Partner noch größer wird. Um diese Erscheinung deuten zu können, muß auf die früher gemachten Ausführungen zurückgegriffen werden, wonach die hydrotropische Kraft gerade bei solchen Salzen ausgebildet ist, die im pflanzlichen und tierischen Organismus von besonderer Bedeutung sind. Solche Salze sind gerade diejenigen der Essigsäure, Benzoesäure und Salicylsäure. Nach den mittels der Dialysenmethode gewonnenen Ergebnissen läßt sich der Schluß ziehen, daß die hydrotropische Kraft dieser Salze auf ihre besondere Fähigkeit, in gelöstem Zustande eine Hydra-

1) H. Britzinger, Ztschr. f. anorg. u. allg. Chem. **231**, 337 (1937).

tationshülle auszubilden, zurückzuführen ist, die die Salze „wasserähnlicher" gestaltet und gleichzeitig in die Lage versetzt, andere Moleküle ebenfalls durch Anlagerung einer größeren Anzahl von Wassermolekülen, als die allein in gelöstem Zustand befindliche Komponente beansprucht, „wasserähnlicher" zu gestalten. Die Löslichkeitserhöhung, die die Purinkomponente unter solchen Bedingungen erfährt, ist nach den hier entwickelten Anschauungen auf die Ausgestaltung einer genügend großen Wasserhülle durch Gegenwart hydrotropischer Lösungspartner wie Natriumacetat, Natriumsalicylat und Natriumbenzoat zurückzuführen. Es bestehen zweifellos gewisse Zusammenhänge zwischen Hydrotropie und Wasserbindungsvermögen der untersuchten Verbindungen und die Anschauungen C. Neuberg's über die Ursachen der hydrotropischen Erscheinungen, die seiner Ansicht nach auf Eingehen von Komplexverbindungen bzw. leicht löslichen Doppelverbindungen zwischen Lösungspartner und zu lösendem Stoff zurückzuführen sind, lassen sich zum mindesten für den konkreten Fall der Löslichkeitsbegünstigung von Purinderivaten durch in Rede stehende Lösungspartner, dahin ergänzen, daß eben die Komplexbildung bezw. die Bildung löslicher Doppelverbindungen nur in der Ausbildung einer Wasserhülle beruht, die die Purinkomponente unter der Bedingung, daß ein hydrotropisch wirkender, d. h. ein zur Ausbildung einer größeren, stabilen Wasserhülle führender Lösungspartner, vorhanden ist. Inwieweit diese Anschauungen auch bei anderen Arzneimitteln, deren Wirkungseffekt durch gewisse antogonistisch gerichtete Stoffe gehemmt wird, Gültigkeit haben, muß durch weitere Untersuchungen auf diesem Gebiete erst erwiesen werden. Zu erwägen bleibt, ob der Lösungspartner nur die Ausbildung einer größeren Wasserhülle der zu lösenden Komponente bewirkt, wobei beide Komponenten nebeneinander mit je einer geschlossenen Wasserhülle bestehen, oder ob sowohl der Lösungspartner als auch die in ihrer Löslichkeit zu begünstigende Komponente sich mit einer einzigen Wasserhülle umgeben.

Im Zusammenhang mit letzterer Frage bleibt noch die Art der Bindung zwischen Purinkomponente und Lösungspartner zu erörtern. Man wird nicht fehl gehen, wenn man zwischen den beiden Komponenten Bindekräfte im Sinne der Feldvalenztheorie annimmt. Darnach kommt die Bindung infolge der Bipol-Natur der Komponenten zustande. Die beiden Bestandteile besitzen in ihrem Molekül positive und negative Punkte, die nach außen hin ein elektrisches Feld aufweisen,

gleich dem zwischen den Polen eines Magneten vorhandenen magnetischen Feldes. Diese gegenseitige Attraktion bedingt also eine gegenseitige Bindung, ist jedoch so klein, daß sie, wenn die Verbindung in gelöstem Zustande sich befindet, die Einzelbestandteile nicht zusammenzuhalten vermag. Ein solcher Verbindungsty hält sich in gelöstem Zustand so, als wären seine Komponenten frei und ungebunden vorhanden. Dieses Verhalten kommt im Dialysenverlauf deutlich und vollkommen eindeutig zum Ausdruck. Diese Anschauungen stimmen mit den Auffassungen C. Neuberg's[1]), A. v. Kúthy's[2]) und G. Lindau's[3]) über die Bindekräfte zwischen solchen Verbindungen überein. Die Ansicht, wonach in den arzneilich verwendeten Purinderivaten in gelöstem Zustande Assoziationsverbindungen vorliegen sollen, ist nach dem Dargelegten nicht mehr haltbar und muß nach den mit der Dialysenmethode erhaltenen Ergebnissen abgelehnt werden. Vielmehr finden die vorliegenden Untersuchungsergebnisse eine Stütze in der Behauptung A. v. Szankay's, daß in den arzneilich verwendeten Theobrominverbindungen in festem Zustand Mischungen vom Typus: Theobromin + $Me(OH)_n$ + Ac·O·Me vorliegen.

Die Frage nach der antagonistischen Wirkung der die Purinderivate begleitenden Lösungspartner läßt sich nun dahin entscheiden, daß der im Organismus durch Theobromin hervorgerufene pharmakologische Effekt nicht durch Eingehen einer Komplexverbindung zwischen Purinderivat und Lösungspartner, sondern vielmehr durch die genannte Eigenart des Lösungspartners, das Purinderivat „wasserähnlicher" zu gestalten, gehemmt wird. Diese Anschauung steht zu den Ansichten anderer Forscher insofern nicht in Widerspruch, als sowohl im Falle einer Komplexbildung als auch im Falle der Umgestaltung der Eigenschaften des Moleküls durch Wasser die Hemmung des Wirkungseffekts des Purinderivats infolge einer Verschiebung des Teilungskoeffizienten, d. h. des Verhältnisses von Wasserlöslichkeit: Lipoidlöslichkeit gleich ist. Von den Purinderivaten Coffein und Theophyllin, deren Untersuchnng im Gange ist, werden wohl ähnliche Ergebnisse zu erwarten sein. Zum Schlusse sei betont, daß die Hemmung des pharmakologischen Effekts der Purinderivate nicht nur an die Einwirkung der untersuchten Lösungspartner geknüpft sind. Die

1) C. Neuberg, loc. cit.
2) A. v. Kúthy, loc cit.
3) G. Lindau, loc. cit.

Ergebnisse der Untersuchungen von E. Starkenstein und E. Winternitz[1]) lassen sich im obigen Sinne gleichfalls zwanglos deuten. Die mittels der Dialysenmethode erzielten Ergebnisse erklären gleichzeitig die Tatsache, daß eine Isolierung solcher Verbindungen zwischen Purinderivat und Lösungspartnern nicht möglich ist.

1) E. Starkenstein und E. Winternitz, loc. cit.